

A1- och A2- mjölk - Vad är det?

En litteraturstudie om proteinet i animalisk mjölk och dess
hälsoaspekter

Isabella Nylund

Examensarbete för agrolog (YH)-examen

Utbildningen bioekonomi

Raseborg, 2022

EXAMENSARBETE

Författare: Isabella Nylund

Utbildning och ort: Bioekonomi, Raseborg

Inriktning: Agrolog

Handledare: Gun Karell

Titel: A1- och A2- mjölk - Vad är det?

Datum: 5.5.2022

Sidantal: 27

Bilagor: -

Abstrakt

Mjölk är en av de vanligaste hushållsdryckerna på det finländska matbordet och har länge varit en del av vårt kulturella matarv. Människor har livnärt sig på den livsviktiga drycken i tusentals år och den har räddat oss från både svält och utrotning. Fast evolutionen har gett en viktig plats för mjölken i människans kost kan inte alla dricka den. Olika matallergier blir allt vanligare inom alla folkgrupper och det utvecklar ett problem för konsumenten samt producenten.

Aminosyrasammansättningen i A1 och A2 skiljer sig enbart ifråga om en aminosyra i position 67 så att A1-mjölk har histidin på position 67 och A2-mjölk har prolin. Histidinet i A1 mjölk förvandlas i kroppen till histamin som ger en sort allergisk reaktion hos vissa individer medan prolinet inte har samma egenskaper.

I detta arbete kommer jag gå igenom sammansättningen av den vanliga hushållsmjölken och mjölkens byggstenar, främst proteinet. Arbetet behandlar en av de största grupperna av protein i mjölken, β -kasein, och hur proteinet inverkar på konsumenten. Arbetet kommer också att gå in på hälsostudier relaterade till mjölkprotein och resultatet från den forskning som har gjorts.

Språk: Svenska

Nyckelord: β -kasein, mjölk, allergi, BMC-7, prolin, mjölkprotein

OPINNÄYTETYÖ

Tekijä: Isabella Nylund

Koulutus ja paikkakunta: Luonnonvaara-ala, Raasepori

Suuntautumisvaihtoehto: Agrologi

Ohjaaja(t): Gun Karell

Nimike: A1- ja A2- maito – Mitä se on?

Päivämäärä 5.5.2022

Sivumäärä 27

Liitteet -

Tiivistelmä

Maito on yksi yleisimmistä kotitalouksien juomista suomalaisessa ruokapöydässä ja se on ollut pitkään osa kulttuuriruokaperintöämme. Ihmiset ovat syöneet elintärkeää juomaa tuhansia vuosia ja se on pelastanut meidät sekä nälältä että sukupuutolta. Vaikka evoluutio on tarjonnut maidolle tärkeän paikan ihmisten ruokavaliassa, kaikki eivät voi juoda sitä. Erilaiset ruoka-aineallergiat yleistyvät kaikissa eri etnisissä ryhmissä ja tämä muodostaa ongelman kuluttajalle ja tuottajalle.

A1:n ja A2:n aminohappokoostumus eroaa vain yhden aminohapon kohdalla asemassa 67 siten, että A1-maidossa on histidiiniä asemassa 67 ja A2-maidossa on proliinia. A1-maidossa oleva histidiini muuttuu elimistössä histamiiniksi, joka aiheuttaa joillakin yksilöillä eräänlaisen allergisen reaktion, kun taas proliinilla ei ole samoja ominaisuuksia.

Tässä työssä käyn läpi tavallisen kotimaidon rakennetta ja maidon rakenneosia, pääasiassa proteiinia. Työssä käydään läpi yksi suurimmista maidon proteiiniiryhmistä, β -kaseiini, ja miten tämä proteiini vaikuttaa kuluttajaan. Työssä keskitytään myös maitoproteiiniin liittyviin terveystutkimuksiin ja tehtyjen tutkimusten tuloksiin.

Kieli: Ruotsi

Avainsanat: β -kaseiini, maito, allergia, BMC-7, proliini, maitoproteiini

BACHELOR'S THESIS

Author: Isabella Nylund

Degree Program: Bioeconomy

Specialization: Agriculture

Supervisor(s): Gun Karell

Title: A1- and A2- Milk – What is it?

Date 5.5.2022

Number of pages 27

Appendices -

Abstract

Milk is one of the most common household drinks on the Finnish dining table and has long been part of our cultural food heritage. Humans have been feeding on this vital drink for thousands of years and it has saved us from both starvation and extinction. Although evolution has provided an important place for milk in the human diet, not everyone can drink it. Different food allergies are becoming more common in all different ethnic groups, and this develops a problem for the consumer and the producer.

The amino acid composition of A1 and A2 differs only on one amino acid at position 67 in that A1 milk has histidine at position 67 and A2 milk has proline. The histidine in A1 milk is converted in the body to histamine which gives off a kind of allergic reaction in some individuals since the proline does not have the same properties.

In this work, I will go through the structure of ordinary household milk and the building blocks of milk, mainly protein. The work will go through one of the largest groups of protein in milk, β -casein, and how that protein affects the consumer. The work will also focus on health studies related to milk protein and the results of the research that has been done.

Language: Swedish

Key words: β -casein, milk, allergy, BMC-7, proline, milk protein

Innehållsförteckning

1	Inledning.....	1
2	Bakgrund	2
2.1	Syfte och mål	2
2.2	Metoder.....	2
3	Mjölkteiner	3
3.1	A1- och A2- β -kasein	4
3.1.1	Nedbrytning.....	5
4	Genotyper.....	5
4.1	Nordisk avelsvärdering.....	7
5	Prolin.....	8
6	Histidin	9
6.1	Histamin.....	10
6.1.1	Histamin intolerans	11
7	BCM-7 och bioaktiva peptider.....	12
7.1	Bioaktiva komponenter och peptider	14
7.2	β -kasomorfiner (BCM)	15
7.2.1	Ost.....	16
7.2.2	Yoghurt	17
7.3	Funktionell betydelse av BCM-7.....	18
8	Hälsoeffekter av β -kasein.....	20
8.1	Typ 1-diabetes.....	21
8.2	Hjärt- och kärlsjukdomar	23
8.3	Autism och schizofreni.....	24
9	Diskussion och slutsatser.....	25
10	Källförteckning	28

1 Inledning

Mjölk har varit en bekant dryck som finländaren ofta har på sitt matbord för frukost, lunch och middag men alltid har det inte varit så. Största delen av de 300 000 åren människan har gått på denna planet har vi inte kunnat dricka animalisk mjölk. För barn är modersmjölken en viktig källa för näringsämnen och antikroppar men sedan när man kommer upp till en ålder av 6 - 7 år brukar kroppen sluta producera enzymet laktas, som hjälper med nedbrytningen av laktosen i mjölken. De som drack mjölk fick väldigt svåra magkramper, diarré och blev spyfärdiga. Omkring 5 000 - 3 000 BC började man se spår av högre mjölkkonsumtion till följd av evolutionen. Då hade en sektion av vårt DNA förändrats, nu hade vissa vuxna kvar enzymet som bröt ner laktosen i mjölken och vi började dricka mjölk hela tiden. Varför vi började föredra att dricka mjölk vet vi inte, men den gav människan flera möjligheter till föda och undvika svält. Evolutionen gynnade vissa individer med det behövliga DNA-segmentet medan vissa inte än heller idag kan dricka vanlig komjölk (Greenfield, 1988)

Det finns en stor skara människor som inte kan dricka mjölk på grund av till exempel mjölksockret (laktos) eller proteinet (kasein). 2 - 3 % av alla spädbarn och småbarn i Finland har någon sort av mjölkallergi (Allergi, hud- och astmaförbundet u.å). De som är allergiska mot laktosen i mjölken kallas laktosintoleranta men de kan ändå dricka mjölk, bara laktosen i mjölken eller mjölkprodukterna har tagits bort eller spjälkats, så kan den intoleranta individen ta upp näringsämnena. De som är allergiska för kaseinet i mjölken kallas generellt mjölkallergiska och de kan inte alls dricka vanlig komjölk på grund av proteinet. För dem har ett annat alternativ varit växtbaserade drycker som till exempel sojadrycker eller smaksatta nötdrycker.

Marknaden för alternativa mjölkprodukter har växt exceptionellt under de senaste åren för deras mångsidighet och hälsoaspekter. Många människor väljer också växtbaserade produkter i stället för produkter från djurriket med tanke på klimatsmarta val och levnadsvanor.

Genom forskning har människan kunnat spjälka och modifiera vissa komponenter i vår mat som gör att matallergiker kan konsumera en relativ vanlig diet. I dagens läge kan vi förstå bättre vad som finns i vår mat och bättre förstå allergiernas uppkomst och behandling.

2 Bakgrund

Ända sedan 2018, då jag inledde mina agrologstudier, visste jag vad mitt examensarbete skulle handla om. Jag fick idén att skriva om A1- och A2- mjölk från Pia Franzén, dåvarande husdjurlärare vid Novia. Diskussionen ledde till de olika proteinerna i vår vanliga komjölk och främst A1- och A2- β -kasein. Fascinerad av ämnet började jag läsa på för att komma underfund med vad det egentligen var.

A1- och A2- mjölk har fått en hel del rum i nyheterna men inte lika mycket i Finland som på andra ställen i världen. I USA säljs A1- mjölk och A2- mjölk som två olika mjölkproduktvarianter, jämförelse med vår röda och blåa mjölk. Fler än 12 000 återförsäljare i USA säljer A2- mjölkprodukter (The a2 Milk Company, u.å). I Australien har A2- mjölk blivit en så kallad ”super food” med enbart positiva hälsoeffekter för konsumenten. 2012 såg man de första A2- mjölkstämplade produkterna i Storbritannien och dessa blev en stor hit direkt men efter ett tag började försäljningen av dessa revolutionerade produkter avta. Marknadsföring för en ny premiumprodukt som dominerades av billig färsk mjölk mitt i en växande försäljning av växtbaserade alternativ var svårt för den relativt småskaliga A2- mjölkförsäljningen, så försäljningen i Storbritannien lades ner. (Farmers Weekly, u.å).

2.1 Syfte och mål

Syftet med arbetet är att få större vetskap om den mat vi äter och vad den innehåller. Forskningen om våra dagliga matvanor och hälsokost blir alltmer vanligare och på det sättet kan vi bättre förstå vad vi sätter i oss och vad som händer i vår kropp. Skribenten vill också dela fakta om ämnet och berätta vad A1- och A2- mjölk är, speciellt för våra mjölkbönder. Konsumenterna skulle få en bättre förståelse för vad den animaliska drycken gör i vår kropp och få veta om de nyttiga och de negativa effekterna som den har.

Resultatet är förhoppningsvis ett enkelt men heltäckande arbete som går in på ämnet och dess många underrubriker. Målet med arbetet är att göra det enkelt för läsaren att förstå ett relativt svårt ämne, som innehåller olika kemiska benämningar och molekylära sammansättningar.

2.2 Metoder

Arbetet är helt uppbyggt på litteraturstudier som har hittats i största delen på nätet. Mycket av informationen har kommit från olika vetenskapliga artiklar och andras examensarbeten

om samma ämne. Arbetet är byggt upp på olika forskningskällor och försök som har gjorts bland annat av olika forskningsinstitut eller universitet. Organisationer som Sveriges Lantbruks Universitet, Minnesota University och Us National Library har varit några av de största hjälpmedlen till arbetet och artiklarna från deras skribenter har hjälpt mig enormt. För att förstå den svåra terminologin runt ämnet var skribenten tvungen att fördjupa sig mera i materialet än först tänkt men slutresultatet blev dess bättre. Skribenten har då tagit informationen och skrivit den så att det skall vara lättläsligt och enkel. Mjölkkor har varit min största fokus i det här arbetet men tar även upp andra djur med likande speciella egenskaper.

3 Mjolkproteiner

Den genetiska variationen hos mjolkproteinerna från nötkreatur spelar alltmer en viktig roll för funktionaliteten och utbytet av mjolk och mjolkproteiner. Studien av den genetiska variationen hos mjolkproteiner började för över 50 år sedan med upptäckten av β -LG-varianter. β -LG, eller beta laktoglobulin, är det huvudsakliga vassleproteinet i mjölken hos de flesta däggdjur men saknas i mjölken från människor, gnagare och kameler. (Raynes, 2015).



Figur 1. Grupper av protein i mjölken.

Mjölken brukar oftast bestå av 3 - 4% av protein, av mjölkens proteiner består 80% av dem av kasein av någon sort. De resterade 20% av proteinerna består av vassle. Kaseinet kan delas in i 4 grupper (alpha- (α 1- and α 2-kasein), beta-, gamma-, och kappa-kasein) (Iran J,

2016). β -kasein är den näst största gruppen som finns. Av de 12 olika genetiska varianter som finns av β -kasein är A2- β -kasein och A1- β -kasein de mest vanliga av dem alla. De resterade 20% av mjölken är uppbyggd av vassleprotein, nämligen α -laktoglobulin och α -laktalbumin samt vissa mindre fraktioner av andra proteiner. Kasein är fosforbundet alltså den har många fosfatgrupper bundet till den som sedan bildar så kallade "miceller" eller aggregat som bildar kalcium-joner och sedan blir till nano-kluster av fosfat. (Bergman, 2017).

De flesta kaseinerna i mjölk är sammansatta i kasein miceller, vilket är det höghydratiserade associationskolloider bestående av flera tusen individer kaseinmolekyler och salter. Kasein miceller är också viktiga beståndsdelar som bestämmer mjölkens funktionalitet i olika produktionstillfällen, till exempel för osttillverkning eller yoghurttillverkning. Kaseinet har en stor koppling till ost kvaliteten, desto mer kasein i mjölken, desto bättre ost. (Bijl, 2014). Micellerna har en svag tertiär struktur på grund av prolin, som gör att strukturen blir svår att vika och gör strukturen dynamisk och ändrar på omgivningens tryck och temperatur. Det gör att kaseinet är värmetåligt och gör att proteinet inte lätt bryts ner. Micellen har även hydrofila egenskaper och bidrar till dess förmåga att agera som en stabilisator i emulsioner. Micellerna eller aggregaten i mjölken bidrar till dess vita färg och om aggregaten bryts ner eller förstörs försvinner även den vita färgen i mjölken. (Horne, 2009).

3.1 A1- och A2- β -kasein

A1- β -kasein kan vi hitta i alla våra vanligaste mjölkrasers mjölk som Holstein och Ayshire. De korna vi använder mest i mjölkproduktionen härstammar från västvärldens olika delar och har blivit framavlade så att de skall vara högvakastande och ge en kvalitativ produkt. Även om båda typerna av mjölk kommer från samma källa, alltså en mjölkko, finns det en avsevärd skillnad i deras kemiska sammansättning. Det finns en skillnad i förhållandet mellan laktos (kolhydratkomponent) och fettsyror (fettkomponent) i deras produkter samt andra faktorer. Det är dock proteinkomponenten i mjölken som skiljer de två från varandra när det gäller kvalitet också hur mjölken bryts ner och hur det metaboliseras i vårt matsmältningssystem (Hamar, 2019).

A2- β -kasein är den andra mest betydelsefulla beta-kaseinet vi har. Mjölk med A2- β -kasein i sig har i många studier visat sig vara vänligare för människans matsmältningssystem och allmänna hälsa. Raser med hög koncentration av detta kasein är bland annat Guernseykor,

Jerseykor, köttraserna Charolais och Limousin även Brown Swiss och Normande. Getter, får, åsnor, jaks, kameler och bufflar har också en koncentration av A2- β -kasein i deras mjölk men koncentrationen varierar från djur till djur. (Heins, 2019).

3.1.1 Nedbrytning

Generellt absorberas proteiner i tarmen i form av aminosyror och småpeptider (Haq, Kapila, Shandilya & Kapila, 2014). När kroppen försöker bryta ner A1- kasein bildas en kemisk komponent med namn BCM-7, som ger ett morfin liknande effekt på nervsystemet. Det kan leda till att barn gärna dricker mjölk, som visas som en nästan beroendeframkallande effekt på barnen. Neurosjukdomar som kognitiva störningar, som påverkar inlärningsförmågan och förvärrade symtom för autism, kan komma fram mera i barn som dricker mycket A1-mjölk, på grund av närvaron av en morfinliknande förening. Morfineffekt orsakar förstoppning, därför har barn som konsumerar A1-mjölk vanligtvis problem med matsmältningen. (Hamar, 2019).

Aminosyrasammansättningen i A1 och A2 skiljer sig enbart på en aminosyra i position 67 med att A1 mjölk har histidin på position 67 och A2 mjölk har prolin. Histidin frigörs i den kemiska formen som histamin och förorsakar allergiska reaktioner. Då kan barn utveckla en sort av allergisk demartitis (utslag på hyn) allergi hosta, allergi rhinitis (snuva) eller astma. Lipid- och kolhydratmetabolismen kan också skadas som kan leda till överviktighet och diabetes. Laktos-, fett- och kolhydrathalterna i A1- mjölk är också relativt höga som kan leda till onyttiga levnadsvanor och ohälsosam bakterieflora i matsmältningssystemet som kan leda till nedsatt immunförsvar. Studier har också visat negativa effekter på den hormonella balansen i kroppen och studien visar också en större risk att få typ 1 diabetes och olika kärlsjukdomar om man dricker mycket A1- mjölk. (Hamar, 2019).

4 Genotyper

Att säga vilka raser som bär på A2- β -kasein och A1- β -kasein är lätt men forskarna försöker nu få fram vilka individer som bär på den homozygota genotypen och den heterozygota genotypen. När man pratar om homozygota genotyper menar man att kon enbart bär på ett sorts β -kasein, det vill säga antingen A1/A1 eller sedan A2/A2. Heterozygota genotypen är då A2/A1. De potentiella negativa effekterna som förknippas med A1 β -kasein varianten har gjort att flera gårdar och organisationer planerar boskapsuppfödningssystem baserat på urvalet av β -kasein genpolymorfismer. Studier från olika länder har kommit fram till att med

hjälp av genetiklära och crossbreeding kan man avla fram individer med homozygota alleler som sedan gör att deras mjölk innehåller enbart A2- β -kasein som sedan är säkert för mjölkallergiska människor att dricka. (Sebastiani, Arcangeli, Ciullo, Torricelli, Cinti, Fisichella & Biagetti, 2020).

En studie från Italien visar väldigt stora skillnader på genotyperna i deras avelsmaterial i jämförelse med vissa andra områden. I studien deltog 17 gårdar från centrala Italien och de samlade in 1629 helblodsprov från italienska holstein frisiska kor. Forskarna ägnade en stor uppmärksamhet åt frekvenserna av A2- varianten och dess relaterade genotyper med tanke på dess samband med de många hälsofördelar som tas upp senare. Den italienska holstein frisiska rasen är inte en ras som oftast kännetecknas med att ha högsta frekvenser av A2/A2 genotypen, men bara den har en tillräckligt hög frekvens av A2- alleler kan de möjliggöra ett effektivt genetiskt urval och större chans till homozygotgenotyp vid avel. Uppskattningen och forskningen av allel- och genotypfrekvenser är viktiga för att planera ett effektivt genetiskt urvalsprogram för dessa djur med det slutliga målet att producera A2- mjölk. (Sebastiani m.fl., 2020)

Tabell 1. Allel och genotypfrekvenserna (%) av de djur som var med i studien.

Allel	Allel frekvens %	Genotyp	Genotypfrekvens %
A2	60,65	A2/A2	36,96
A1	30,39	A1/A2	35,79
B	5,68	A1/A1	9,88
I	3,10	A2/B	7,55
A3	0,15	A2/I	3,93
C	0,03	A1/B	3,07

(Sebastiani m.fl., 2020).

I tabellen kan man se att A2-allelen var den vanligast förekommande, med en frekvens på 60,65 %, följt av A1-allelen med en frekvens på 30,39 %, B-allelen vid 5,68 %, I-allelen vid 3,10 %, A3-allelen vid 0,15%, och C-allelen med en frekvens på 0,03 %. Dessa resultat korrelerar med studier som har utförts på nötkreatur av samma ras från gårdar belägna i regionen Emilia Romagna. Studien utfördes av Massella (2017) som hittade en hög frekvens av A2-allelen (54,6%), följt av A1 (37,1%), B (5,0%), I (2,7%) och F (0,6%) allelen. När det gäller genotypen var den homozygota genotypen A2/A2 vanligast, med en frekvens på 36,96%, följt av de heterozygota genotyperna A1/A2 och A1/A1 med frekvenser på 35,79% respektive 9,88%. De återstående genotyperna visade lägre frekvenser som av olika

genotyper. För att ändra besättningens sammansättning av genotyper för att få fram djur med enbart A2/A2 måste A2/A2-tjurar användas för artificiell insemination av A2-bärarkor. Studien visar att den italienska holstein frisiska rasen ger en lämplig genetisk bakgrund för att öka frekvensen av denna gynnsamma allel genom lämplig avel. (Sebastiani m.fl., 2020).

I andra studier är Holstein inte en stark kandidat när man pratar om A2/A2 genotyp. En studie från Indien indikerar att rasen har en väldigt hög koncentration av A1 frekvenser respektive Jersey eller Malnad Gidda. I studien kom det fram att i både buffelraserna Deoni och Khillar är A2-allelen fixerad och gör att de har A2/A2 genotyp. Arbetet framhåller genetisk läran i semintjuror som är essentiell för att uppnå rena A2/A2 genotypsbesättningar (Ramesha, Akhila, Basavaraju, Rani, Kataktalware, Jeyakumar & Varalakshmi, 2016). I arbetet kommer det fram flera raser som bär på både A1- och A2-alleler och deras mjölk kan endast listas som A1 mjölk. Kor som bär enbart på A2-alleler producerar ren A2-mjölk. (Sebastiani m.fl., 2020).

4.1 Nordisk avelsvärdering

I Finland är dessa avelsprogram inte aktuella i nutid men finländarna satsar mera på aspekter som övrig hälsa samt klöv- och juverhälsa. NAV (Nordisk avelsvärdering) utför en gemensam avelsvärdering av mjölkkor i Danmark, Finland och Sverige som används i fördel för mjölkbönder i dessa länder. NAV har ett sådant kallat NTM (Nordic Total Merit), ett totalindex, som innehåller alla ekonomiskt viktiga egenskaper för RDC (Nordiska röda raser), Holstein och Jersey i de medverkande länderna. Det NAV vill uppfylla med hjälp av avelsvärderingarna NTM är ett balanserat avelsmål som strävar efter fruktsamma, friska, högvastande och långlivade kor med en funktionell exteriör. Flertal egenskapsgrupper, delindex, tas i beaktande när man räknar ut lönsamhet som framtid ekonomisk framgång. Vissa av delindexen är mjölk, tillväxt, juverhälsa, övriga sjukdomar och klövhälsa med mera. Ett nytt delindex som heter "Sparat foder" tar upp hur bra kor kan ta till vara de näringsämnen i fodret och hur man kan spara på fodret men ändå hålla en lika hög produktion av mjölk och allmän hälsa. Förbättrat foderutnyttjande skulle betyda att man skulle utfodra en mindre mängd foder till djuren och inte minska avkastningen som skulle ses som ett stort ekonomiskt steg och förbättra lönsamheten. (Nordic Cattle Genetic Evaluation, 2022).

Det finns ingen marknad eller efterfråga på A2-mjölk i Finland. Orsaken är troligtvis brist på information om produkternas egenskaper och hälsoaspekter som sedan leder till att ingen

vill satsa på det. En marknad för A2- produkter i Finland skulle möjligtvis kunna blomma upp bara rätt information kommer till konsumenterna och bara regeringen vill satsa på den produktionen. Besättningar med A2- homozygota individer finns redan men det finns väldigt få som har 100% av sin besättning med till exempel Jersey utan producenterna oftast blandar mjölk från både heterozygota och homozygota individer (till exempel Holstein och Jersey). (Nordic Cattle Genetic Evaluation, 2022).

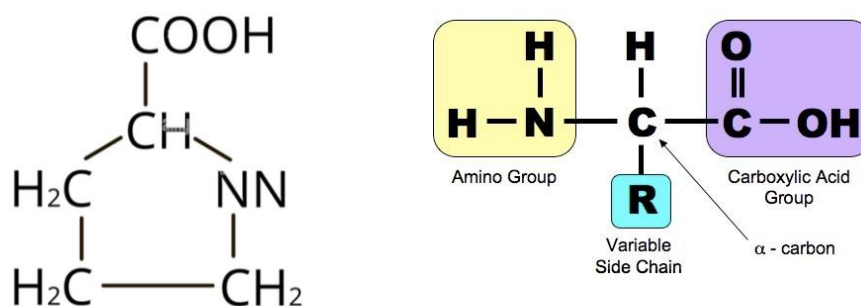
5 Prolin

Aminosyror är byggstenarna i proteiner och är en av de största komponenterna i celler, vävnader och muskler hos alla människor. De har också en mängd andra roller, från att hjälpa till att kontrollera insulin och reparera muskelvävnad till att hjälpa till med metabolism och absorption av vitaminer och mineraler. Prolin tillhör till den sekundära aminogruppen, som kallas en imin, i stället för den primära aminogruppen. Av denna anledning kallas prolin en iminosyra. Prolin tillhör en av de 20 aminosyror som är byggstenar i proteiner (Munks, u.å).

Den grundläggande bildningen av en aminosyra inkluderar en aminogrupp (som består av en kväveatom och två väteatomer), en central kolatom, en karboxylgrupp (en kolatom dubbelbunden till en syreatom och enkelbunden till en annan syreatom som är bunden med en väteatom) och en sidokedja som kallas en R-grupp. I prolin är R-gruppen bunden till det centrala kolet såväl som kväveatomen i aminogruppen, vilket bildar en husliknande struktur. Detta gör prolin unik i strukturen bland alla andra aminosyror. I kollagen, det huvudsakliga proteinet i mänsklig bindväv, är vissa prolylrester hydroxylerade. (Munks, u.å).

Hydroxylering kallas den process då minst en väteatom i ett kolväte ersätts av en hydroxylgrupp (OH-grupp), kan också kallas oxidering (Munks, u.å). Hydroxyleringen sker under proteinsyntesen och kräver askorbinsyra (vitamin C) som en biprodukt. Brist på vitamin C orsakar bildning av missbildad kollagen och C - vitaminbrist. (Bhagavan & Ha, 2015).

Proline

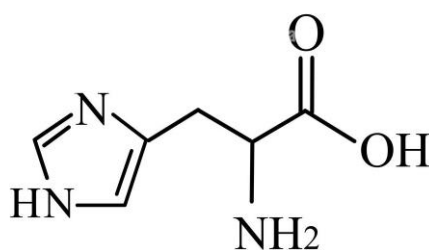


Figur 2. Skillnaden mellan prolin och en aminosyra (Munks, u.å & Timonina, 2021).

6 Histidin

De 20 naturliga aminosyror som vi hittar i naturen är de viktiga byggstenarna i de tredimensionella proteinstrukturerna. Histidin (även kallad His) kan erhållas med hjälp av hydrolys av många proteiner och kan hittas i många olika proteinsammansättningar. Hydrolys är en kemisk process där en molekyl klyvs i två delar efter en vattenmolekyl har adderats till strukturen His är en av de essentiella aminosyror som inte kan produceras i kroppen och måste tillföras från externa källor. (Gregersen, 2021).

Histidine



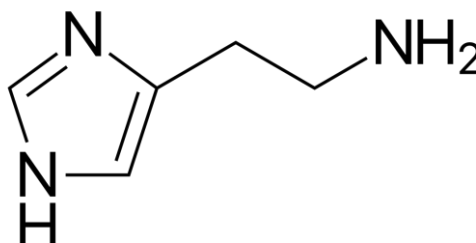
Figur 3. En histidin molekyl (PubChem, 2021).

Alla kostproteiner innehåller His, men mängderna varierar mellan olika typer av mat. Allt från olika typer av köttprodukter till olika spannmålssorter innehåller olika mängder med His (Kohlmeier, 2003). Var och en av de naturliga aminosyror har sina unika strukturella karaktärer och fysikalisk-kemiska egenskaper och spelar oersättlig roll i biokemi och biologiska funktioner hos proteiner. (National Center for Biotechnology Information, u.å).

Histidin är den mest mångsidiga aktören inom proteinarkitekturer och bioaktiviteter. Histidins mångsidighet i molekylära interaktioner kommer ifrån dess unika struktur och uppbyggnad (Cent, 2013). Histidin är också essentiell för tillväxt och vävnadsreparation hos människor. Histidin är viktigt för underhåll av myelinsidor som skyddar nervceller och metaboliseras till signalsubstansen histamin. Histaminer har många viktiga roller i vår kropp och har kopplingar till immunitet, magsekretion och sexuella funktioner. Histidin krävs också för tillverkning av blodkroppar och skyddar vävnader mot skador orsakade av tungmetaller och strålning. (PubChem, 2021).

6.1 Histamin

Histamin eller imidazoletylamin ($C_5H_9N_3$) är ett hormon och en signalsubstans, som är verksamt i immunförsvaret och bär kemiska meddelanden mellan nervceller (Rogers 2020). Histamin är en biogen amin som förekommer i olika grad i många olika livsmedel (Maintz & Novak, 2007). Dekarboxyleringen av aminosyran histidin resulterar i histamin. Dekarboxylering är en kemisk reaktion som tar bort en karboxylgrupp och frigör koldioxid, i princip tar man bort en kolatom från en kolkedja. Reaktionen sker i kroppen med hjälp av enzymer. (Rogers, 2020).



Figur 4. En histaminmolekyl (Zettergren 2014).

Hos människor finns histamin i nästan alla vävnader i kroppen, där det lagras främst i granulerna av vävnadsmastceller. Basofila granulocyter utgör ca 0,5% av blodets vita blodkroppar. Det gråaktiga cytoplasmat är fyllt med stora, oregelbunda, basofila vita granulat. De basofila granulocyterna innehåller heparansulfat, histamin och SRS-A (Lammi, 2006). SRS-A (långsamt reagerande substanser av anafylaxi) uppträder som aktiva aktörer till luftvägsrestriktioner och bronkial spasm vid mänsklig astma såväl som allergisk överkänslighet (Hamanaka, 1999). När histamin väl har frigjorts från dess granuler händer det många saker i kroppen som till exempel sammandragning av glatta muskelvävnader i lungorna, livmodern och magen. En annan reaktion i kroppen kan vara utvidgningen av blodkärlen, vilket ökar permeabiliteten och sänker blodtrycket, accelerationen av hjärtfrekvensen och stimulering av magsyrasekretion i magen. (Rogers, 2020).

Histamin hittas inte bara i människor utan överallt i naturen. De engelska forskarna George Barger and Henry H. Dale upptäckte histamin för första gången i en växtsvamp, mjöldryga, år 1910 och sedan samma substans i animaliska vävnader 1911. Växter som producerar histamin inkluderar till exempel brännässlor. De hårlignande strukturerna på nässelbladen är fulla med histamin och delvis ansvarigt för svullnaden och klådan som uppstår när man tar på dem. Histamin är också den irriterande ingrediensen som finns i giftet hos många andra levande organismer som getingar och bin. (Rogers, 2020).

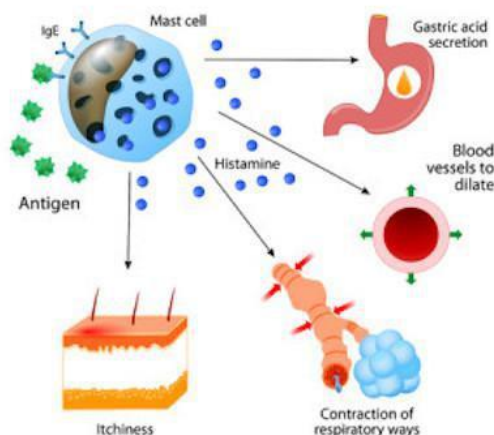
6.1.1 Histamin intolerans

Histamin är en så kallad biogen amin som kan ge matförgiftningssymtom (Livsmedelsverket, 2021). Effekten histamin har på blodkärlen är avgörande för dess roll i immunsvaret, som tydligast observeras vid inflammation, den reaktionen man kan se som skador på kroppsvävnader som har orsakats av antingen fysisk skada, infektion eller allergisk reaktion. Skadade vävnadsmastceller frigör histamin, vilket gör att de omgivande blodkärlen vidgas och ökar i genomsläpplighet. Detta tillåter vätska och celler i immunsystemet, såsom leukocyter (vita blodkroppar) och blodplasmaproteiner, att läcka från blodomloppet genom kärlväggarna och migrera till platsen för vävnadsskada eller infektion, där de börjar bekämpa infektionen och ger näring till och läker de skadade vävnaderna. (Rogers, 2020).

Vid en allergisk reaktion kommer immunsystemets överkänslighetsreaktion i gång. Det är vanligtvis ofarliga främmande ämnen (kallade antigener i detta sammanhang) som kommer in i kroppen och som sedan släpper ut orimliga mängder histamin från mastcellerna. Immunsystemets proteiner, antikroppar, som är bundna till mastceller binder sig sedan till antigenerna för att ta bort dem, men i processen stimuleras mastcellerna att frigöra sina histaminer. Detta orsakar en allergisk reaktion. Några av de vanliga symptomerna är bland annat rinnande näsa, rinnande ögon, sammandragning av luftrören och svullnad i vävnaden. Histamin bidrar också till det allvarligt allergiska tillståndet anafylaxi, en omedelbar och ofta dödlig reaktion på exponering för ett tidigare påträffat antigen. Anafylaxi (eller anafylaktisk shock) är särskilt vanligt hos känsliga individer efter insektsstick. Förståelsen av histamins roll vid allergier och immunförsvar har lett till utvecklingen av de moderna antihistaminläkemedlen. (Rogers, 2020).

Histamin i stora mängder ger matförgiftningssymtom. Därför finns det gränsvärden för vilka halter av histamin det får finnas i fiskprodukter från fiskarter som är kända för höga halter av aminosyran histidin, till exempel i tonfisk och makrill (Livsmedelsverket, 2021). När

fisken inte kyls ordentligt, resulterar i att fiskkött bryts ner av bakterier, som producerar histamin i processen. Symtom på histaminförgiftning inkluderar huvudvärk, illamående, rodnad i ansiktet och kräkningar. (Rogers, 2020).

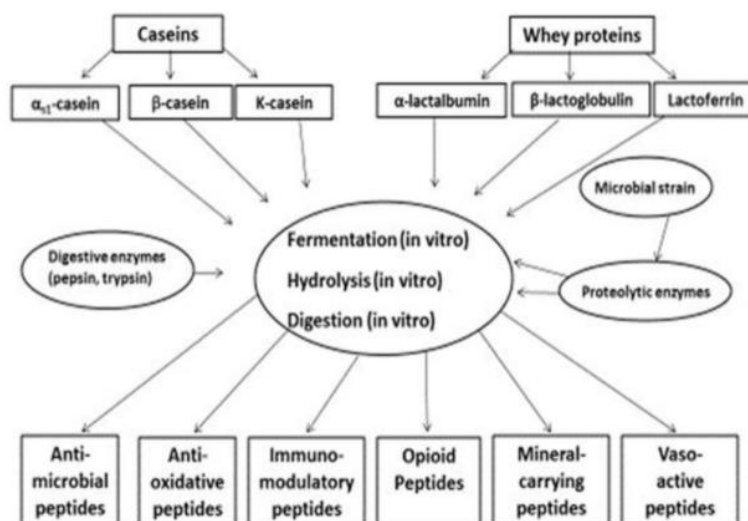


Figur 5. En mastcell som utsöndrar histamin (Scanlan, 2020).

7 BCM-7 och bioaktiva peptider

Proteiner är en mycket mångsidig familj av stora organiska föreningar (till exempel aminosyror eller iminosyror) involverade i många viktiga biologiska processer. Efter deras enzymatiska hydrolys under matsmältning eller foderbearbetning förblir vissa peptider som frigörs bioaktiva och modulerar tarmsekret och rörlighet, blodtryck och har antioxidanta, antimikrobiella och immunmodulerande aktiviteter. De potentiella hälsofördelar som kommer med bioaktiva peptider har varit ett föremål för ett växande kommersiellt intresse i samband med hälsofrämjande funktionella livsmedel. Folkhälsopersonal, konsumenter och livsmedelsproducenter blir alltmer medvetna om de snabbt växande bevisen som kopplar samman förekomsten av sjukdomar till olika kostfaktorer. Hjärt- och kärlsjukdomar, födoämnesallergi, fetma, högt blodtryck, diabetes och till och med cancer har blivit kopplade till människornas kostvanor och påverkar negativt på vår hälsa och sammanvaro. Bland dessa har β -kasomorfiner (BCM), peptidsekvenser som finns i mjölkproteinets β -kasein, föreslagits bidra till en ökad risk för diabetes typ I, hjärt-kärlsjukdomar och plötslig spädbarnsdöd. Tyvärr har de nya hälsotrenderna kastat en mörk skugga över BCM:et vi hittar i vår mjölk men det finns dokumentation över vissa fördelaktiga effekter av BCM också. (Haq m.fl., 2014).

Som det har tidigare kommit fram är mjölk en viktig proteinkälla i människors kost och ger cirka 32 g protein/l mjölk från nötkreatur. Det utgör cirka 85 % av den globala konsumtionen (Vargas-Bello-Pérez, Márquez-Hernández, Hernández-Castellano, 2019). Över 95 % aminosyror i ett livsmedel kan man finna i form av olika proteiner (Amaya-Farfan & Pacheco, 2003). De vanligaste mjölkproteinerna är α -laktalbumin, β -laktoglobulin, α -kasein, β -kasein och κ -kasein. Förutom deras näringsvärde spelar mjölkproteiner en avgörande roll för mjölkens bearbetningsegenskaper, såsom löslighet, vattenbindning, värmestabilitet, löpe och skumning med mera. Viktigaste av allt med proteinerna är att de är huvudkällan till bioaktiva komponenter i mjölk. Med de här bioaktiva peptiderna ger det en lista av potentiella ingredienser för produktion av hälsofrämjande funktionella livsmedel som till exempel proteinpulver för de som tränar mycket och vill bygga muskler. (Vargas-Bello-Pérez m.fl., 2019).



Figur 6. Bildning av bioaktiva peptider från stora mjölkproteiner (Korhonen & Pihlanto, 2007).

Tyvärr kommer de flesta studierna om bioaktiva effekter från *in vitro*-studier (arbete som utförs utanför en levande organism) och det finns ett behov av ytterligare forskning för att fullt ut utvärdera den verkliga potentialen hos mjölkhärledda bioaktiva faktorer. Djurens genetik och djurnäring spelar också en väldigt viktig roll i de relativa proportionerna av mjölkproteiner och kan då användas för att manipulera koncentrationen av specifika bioaktiva peptider i mjölk från idisslare. Bara ett fåtal studier i litteraturen har fokuserat på förändringar i mjölkbioaktiva peptider associerade med djurgenetik och djurnäring så vi förstår inte riktigt oss på det ännu. (Vargas-Bello-Pérez m.fl., 2019).

7.1 Bioaktiva komponenter och peptider

Det har visat sig att mjölken vi dricker innehåller en mängd med olika bioaktiva komponenter som är livsviktiga för vissa funktioner (Park, 2009). Bioaktiviteterna i mjölk inkluderar modulatorer av matsmältnings- och gastrointestinala funktioner, hemodynamiska modulatorer med potentiella effekter på mag-tarmkanalen, hormoner och tillväxtfaktorer. Det finns en sannolikhet att tillväxtfaktorerna syns i bröstkörtel- eller spädbarnsutveckling, immunreglering och icke-immun sjukdomsförsvaret och kroppens mikrobiella kontroll (Park & Nam 2015). Bioaktiva peptider kan levereras till konsumenterna i konventionella livsmedel, kosttillskott, funktionella livsmedel eller medicinska livsmedel. Dessa bioaktiva peptider har mycket viktiga biologiska aktiviteter och funktionaliteter, som till exempel antimikrobiella, antihypertensiva, immunmodulerande, antioxidativa, opioid- och mineralbärande aktiviteter. (Park, 2009).

Peptider är i ett latent stadie eller i ett inaktivt stadie i proteinmolekylerna men frigörs under enzymatisk matsmältning. Frigjorda biologiskt aktiva peptider från kasein- och vassleprotein innehåller 3 till 20 aminosyror per molekyl. Flesta delen av de bioaktiva komponenterna är latent, ofullständiga eller frånvarande i naturligt protein, men med hjälp av proteolytisk matsmältning kan man frigöra aktiva krypterade bioaktiva peptider från det originella proteinet. Bioaktiva peptider (BPs) har man lyckats hitta i naturligt protein i aminosyrasekvenserna i komjölk. Peptiderna kommer till genom proteolysis (processen som bryter ner proteiner till peptider) antingen under gastrointestinal transport eller matsmältning. Enzymer från matsmältnings stadie, koagulanter och mikrobiella enzymer (speciellt mjölktsyrebakterie), generellt genererar de här bioaktiva komponenterna. Peptider frigörs också under tiden man fermenterar mjölk och vid lagring av ost, som gör att produkterna får en rikare smak (Park, 2009). Proteiner är oögräddade kedjor (polypeptider) av L-aminosyror (eller α -iminosyror) sammanlänkade genom peptidbindningar (amid). Kombinationer av cirka 20 olika aminosyror utgör vanligtvis strukturerna hos polypeptider. Olika sekvenser gjorda med samma aminosyror kommer göra olika proteinsammansättningar och varje sekvens motsvarar en annan primär struktur. Resten kommer att hittas som peptider eller fria aminosyror. En peptidbindning är resultatet av en sammansättning av α -karboxylgruppen i en aminosyra och α -aminogruppen i en annan. (Amaya-Farfan & Pacheco, 2003).

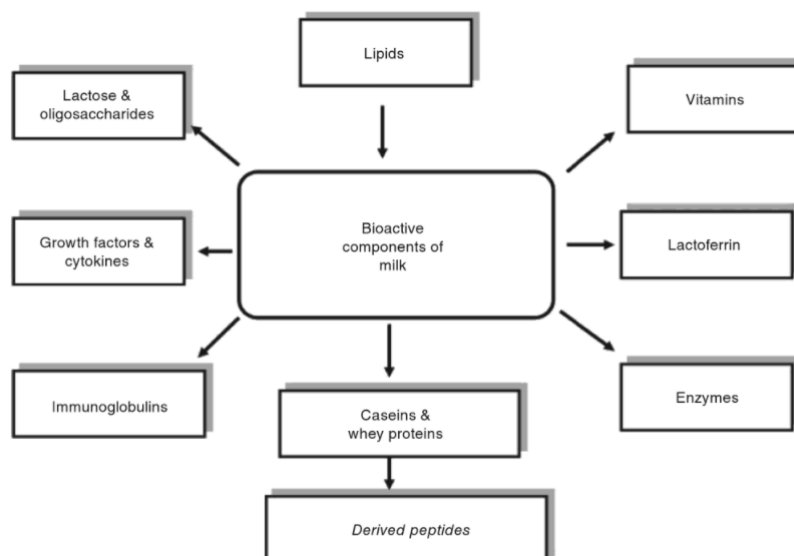
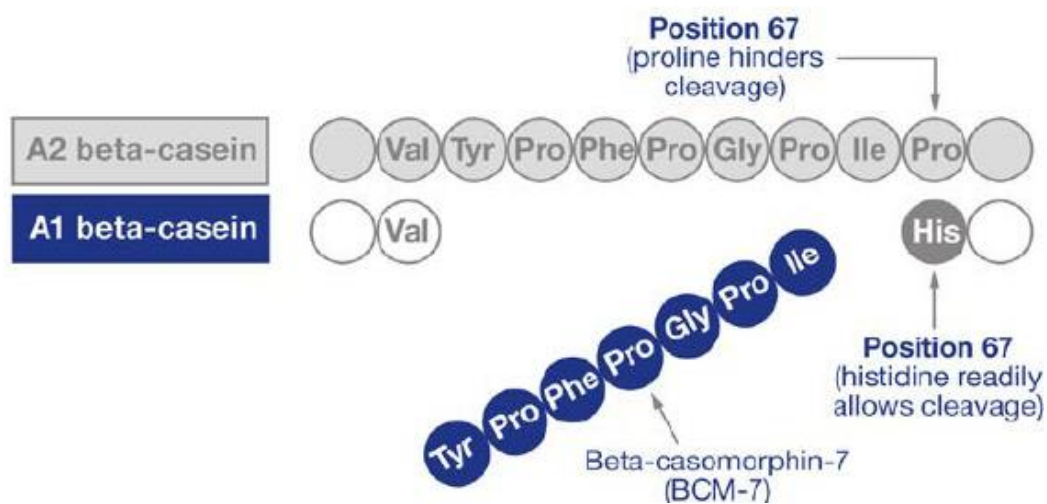


Bild 7. Upplägning av funktionella bioaktiva komponenter från mjölk (Park, 2009).

7.2 β -kasomorfiner (BCM)

β -kasomorfiner är en grupp opioida peptider som frisätts under gastrointestinal transport eller matsmältning från β -kasein av mjölkprotein (Haq m.fl., 2014). Termen "opioid" används för substanser med morfinliknande aktivitet som verkar genom att binda till opioidreceptorer. Opioidämnen finns i centrala nervsystemet och mag-tarmkanalen. Dessa peptider spelar en avgörande roll i hur vi registrerar smärta och stress (Nguyen m. fl 2015). Den gruppen av peptider har en längd på 4 - 11 aminosyror (Haq m.fl., 2014). Alla peptider i gruppen börjar med samma tre aminosyror; prolin, tyrosin och fenylalanin. Skillnaden i den proteolytiska klyvningspunkten i A1- och A2- β -kasein resulteras i avspjälkningen av den bioaktiva BCM-7-peptiden från proteinet, det beror på aminosyran i position 67. Peptidbindning mellan prolin och isoleucin (som A2-mjölk har) har ett starkare motstånd för enzymiskt nedbrytning än det i A1 vilket gör att BCM-7 inte spjälkas av lika lätt. Peptiden som spjälkas av från A1 kan potentiellt ha en större bioaktivitet. Peptider som spjälkas med hjälp av enzymer i matsmältningen kan potentiellt vara bioaktiva när de binds till receptorer i kroppen. (Bergman, 2017).



Figur 8. Frigöring av beta kasomorfin-7 (Kukuljan, 2015).

Enligt vissa rapporter verkar det inte förekomma BCM-7 i oprocessad, färsk mjölk men peptiden har hittats i både konsumtionsmjölk och i viss ost men inte i yoghurt. I andra rapporter och försök har man ändå kunnat hitta BCM-7 i oprocessad mjölk också. Processen och förädling av mjölken påverkar bildandet av BCM-7 i produkterna. Även andra naturliga förekommande bakterier och enzymer som kontaminera mjölken kan göra så att BCM kan spjälkas av. Så länge proteinet är intakt och inte har brutits på vägen är även peptiden och den potentiella bioaktiviteten inaktiv men efter hydrolys från proteinet har peptiden möjlighet att bli tillgänglig för upptagning i tarmen. Biotillgängligheten i tarmen och den potentiella bioaktiviteten av de frigjorda peptiderna beror på absorption, smältbarhet och lösligheten av peptiden som befinner sig i tarmkanalen, alla dessa faktorer är viktiga för att peptiden skall binda sig receptorerna som sedan göra den bioaktiv. (Bergman, 2017).

7.2.1 Ost

Ost är en mejeriprodukt som är allmänt konsumeras i många delar av västerländska länder och som vanligtvis framställs av komjölk. Viktiga steg i osttillverkningen inkluderar värmebehandling av mjölk, koagulering med löpe och startkultur, separering av ostmassa från vassle och mognad av ostmassa för att producera den slutliga osten. Värmebehandling av mjölk görs vanligtvis genom pastörisering vid 72°C i 15 sekunder. Olika ostsorter använder olika tekniker inom lagring, hantering och beredning. Oststudier som använde mjölk värmd till över 72°C som involverade peptidprofiler visade denaturering (förändring av proteinets egenskaper) av vassleprotein, vilket ledde till interaktionen mellan vassleprotein och kasein. Förbehandling vid hög temperatur kan avsevärt påverka

proteolysen (sönderdelning av en polypeptid) av ost under mogningen såväl som dess slutliga smak och konsistens. Proteolys under mognad kan innebära bildning av stora peptider, av vilka några sedan bryts ned till mindre peptider som kan inkludera pro-BCM och BCM såväl som fria aminosyror och aromföreningar. (Nguyen, Johnson, Buseti & Solah, 2015).

Olika varianter av ost har olika koncentration av BCM-7 i deras uppbyggnad. I Brieost hittade man en högre koncentration av BCM-7 i vissa rapporter och i andra enbart låga siffror. I Gorgonzola, Gouda, Fontina, and Cheddar kunde man hitta en koncentration av 0.01 to 0.11 $\mu\text{g/g}$, en medelmåttlig koncentration. En studie från Polen visade kvantifierade BCM-7 i vissa lokalt producerade polska mögelostar (Brie och Rokpol) och fastställde att nivåerna var mycket högre än för de halvhårda ostarna de analyserade (Edamski, Gouda och Kasztelan). I en annan studie rapporterade de att BCM-7 inte detekterades i deras studie av Brie och Cheddar. Frånvaron av BCM7 i dessa produkter kan bero på (1) icke-bildning av BCM från β -kasein, (2) nedbrytning av BCM-7 under mognad, eller (3) mindre mängder BCM-7 än den lägsta detekterbara nivån. (Nguyen m.fl., 2015).

Enligt Jarmolowska (1999), kommer närvaron av BCM-7 i ost inte från det som ursprungligen fanns i mjölken när man började förädlingen, eftersom mjölkhärledda peptider skulle avlägsnas från ostmassan under dräneringen av vassle. Startkulturer som *Lactococcus lactis* ssp. *cremoris* och *L. lactis* ssp. *Lactic* används oftast i tillverkningen av cheddarost som leder till att cheddarost har en större koncentration av BCM-7 än andra ostar men användningen av andra mjölksyror (*L. lactis* ssp. *Cremoris*) halverar man koncentrationen av BCM-7 efter 6 - 15 veckor. Koncentrationen av BCM-7 i cheddarost i början av mognadsperioden påvisar vara högre än den i den färdiga mognade osten. Närvaron av BCM-7 i ost kan också bero på aktiviteten hos enzymer som förekommer från mögel under mognaden. Halten av BCM-7 är betydligt högre i Brie och Rokpol som har mognat med hjälp av svampar och mjölksyrabakterier än i ost mognad med endast mjölksyre bakterier. (Nguyen m.fl., 2015).

7.2.2 Yoghurt

Yoghurt är en populär mejeriprodukt som vanligtvis fermenteras av två olika mjölksyrabakterier, *L. delbrueckii* ssp. *bulgaricus* och *S. thermophilus*. Viktiga steg i yoghurtbearbetning inkluderar jäsning, värmebehandling och kyld lagring. Förutom att inducera förändringar i pH och viskositet kan yoghurtkulturen hydrolysera mjölkproteinerna

till peptider med bioaktivitet. ACE-I-peptider är en av de bioaktiva peptider som man har kunnat isoleras från yoghurt samt antihypertensiva peptider. Inga studier eller rapporter har hittat någon bildning eller nedbrytning av BCM i yoghurt. På grund av att man bara har hittat låga mängder av de här peptiderna i yoghurten är det svårt att få ett förlitligt svar på studien. (Nguyen m.fl., 2015).

Yoghurten har en komplex uppbyggnad och kan därför vara svår att undersöka. Med hjälp av yoghurtstartkultur och probiotiska organismer kunde man isolera β -kasein-härledda peptider från yoghurt. Olika β -CN-fragment kunde hittas men BCM kunde inte identifieras. Från Schieber och Brückner (2000) försök kunde de hitta 30 peptider i yoghurt fermenterad med *L. delbrueckii ssp. bulgaricus* och *S. salivarius ssp. thermophilus*, huvudsakligen framställd av A1 β -kasein. Dessa författare observerade två prekursorer till BCM, β -CN f57-68 och β -CN f57-72, innehållande histidin i position 67 i det huvudsakliga β -kaseinet. Detta fynd antydde att prekursorer till BCM är mer benägna att bildas från A1 och B β -kaseinvariant än A2 β -kasein. (Nguyen m.fl., 2015).

Andra studier bevisade på av många olika peptider från både A1 och A2 β -kasein kom till efter yoghurttillverkningen och vissa innehåll segment av BCM-7. Dessutom frigjordes enbart vissa peptider från A2 β -kaseinvarianten som inte frigjordes från A1 β -kaseinvarianten, nämligen β -CN f59-68 och β -CN f59-70 och dessa peptider kan brytas ytterligare ned till BCM13, BCM9 respektive BCM10. Studien påvisade att β -CN f60-72 frigjordes från A1 β -kaseinvariant, vilket indikerar att yoghurtstartkulturer kan hydrolysera A1 β -kasein till det kända BCM-7 varianten. Tack vare forskning har de kommit fram till att det finns att enzymer som härstammar från yoghurtbakterier sannolikt smälter peptidbindningarna mellan prolin och andra aminosyrarester, vilket leder till nedbrytning av BCM. Koncentrationen av BCM-7 i yoghurt kan påverkas av den symbiotiska tillväxten som de får av olika mjölksyror och kulturer, vissa kulturer ger upphov till större koncentration medan vissa har ingen inverkan. (Nguyen m.fl., 2015).

7.3 Funktionell betydelse av BCM-7

Människan receptorsystem består av opioidreceptorer och deras ligander (bindningar), teopioda peptider. Beroende på deras placering verkar deras fysiologiska betydelse vara relaterad till ett stort antal neuroregulatoriska funktioner. Receptorer är lokaliserade i immun-, -nerv- och endokrinssystemen såväl som i vanliga människans tarmkanal och kan interagera med inre orsakade såväl som med yttre orsakade opioider. Rapporterna och

försöken har visat sig att BCM är μ -receptoragonister. BCM-7:s roll i tarmens immunitet genom att inducera en stark slemsekretion i tunntarmen. (Haq, Kapila, Shandilya & Kapila., 2014).

Ett försök med labbråttor visade att oral administrering av BCM-7 till den diabetiska gruppen av råttor ökade plasmainsulinnivån, minskade glukagonnivån och höjde aktiviteten av enzymet superoxiddismutas (skyddar cellen mot farliga nivåer av superoxid) och enzymet katalas (som man kan hitta i saliv). BCM-7 har en skyddande roll mot hyperglykemi och oxidativ stress och hämmade kväveoxidsignalvägen i bukspottkörteln hos diabetiska råttor. En studie visade att BCM-7 ökade prolaktinnivån i plasman efter bukinjektion, och detta hormon är mest känt för sin roll vid amning och som regulator av immunsystemet (Haq m.fl., 2014). En ökning av det hormonet har också en stark sammankoppling till minskad koncentration av könshormoner (Vuotilainen & Muotilainen, 2008). Bukinjektion av BCM-7 peptiden gav också en smärtstillande effekt på råttorna. Effekterna av bukadministrering av BCM-7 vid inlärningskedet undersöktes hos råttor med hjälp av en T-labyrint, som är full av aktiva och passiva undvikandetestar. 5 mg/kg av substansen injicerades 5 minuter före träningen i råttorna och då visade sig att råttorna blev mera motiverade att göra de matförstärkta uppgifterna och ökade antalet korrekta försök i T-labyrint. De erhållna uppgifterna stödde idén att BCM-7 dämpade tecknen av defensiv motivation. Data från hybridiseringsstudier indikerade att BCM-7 påverkade gastrin-genexpression indirekt med hjälp av parakrin signalering av somatostatin (hypofyshämmade hormon) (Haq m.fl., 2014). Hypofysen är en liten körtel som är lika stor som en ärtä som sitter bakom ögonen i mittlinjen i en bengrop som kallas turksadeln. Hypofysen består av celler som skapar hormoner och två av de viktigaste av dem är tillväxthormonen och prolaktin (Schalin-Jääntti, 2013).

Professorn Maslennikova (2008) har funnit att BCM-7 var ansvarig för ex-vivo-aktivering (DNA-syntes) av proliferativa processer i myokardiet (hjärtmuskulatur) och ektodermala och endodermalt epitel hos nyfödda råttor. Oral administration av BCM-7 har visat sig påverka metabolism genom att stimulera utsöndring av insulin. Matning av BCM-7 ökade anmärkningsvärt tjockleken på magslemhinnan och accelererade tillväxten av tarmludd med en liten förbättring av utvecklingen av Peyers plack (lymfatisk organ) under de tidiga avvänjning av smågris. Det förbättrade också den totala bildningen av kymus som sedan förbättrade den allmänna matsmältningen. Tillväxtrelaterade hormoner stimulerades av BCM-7 som främjade tillväxt av råttorna (Haq m.fl., 2014).

Tabell 2. Fördelaktiga effekter av BCM-7 andra peptider

Peptider	Fördelaktiga effekter
BCM-7	Minskad oxidativ stress i bukspottkörteln hos diabetiska råttor
BCM-7	Förbättrar glykometabolismen
BCM-7	DNA-syntes av specifika processer i hjärtmuskulaturen och i de olika epitel hos nyfödda råttor
BCM-7	Utveckling av matsmältningskanalen
BCM-7	Hjälper till gastrisk mobilitet genom produktion av gastrin
BCM-7	Ökar tillväxtrelaterade hormoner och tillväxthormonreceptorer
BCM-4,5,7	Förminskar separation inducerad vokalisering
BCM-4,7	Påverkar metabolism
BCM-3,4,6,7	Påverkar utsöndring av tarmslem och försvar mot skadliga ämnen
BCM-5	Framkallar minnesförlust vid hög dos och agerar som smärtstillande vid låg dos
BCM-5	Förbättrar inläringen och minne hos möss

(Haq m.fl., 2014).

8 Hälsoeffekter av β -kasein

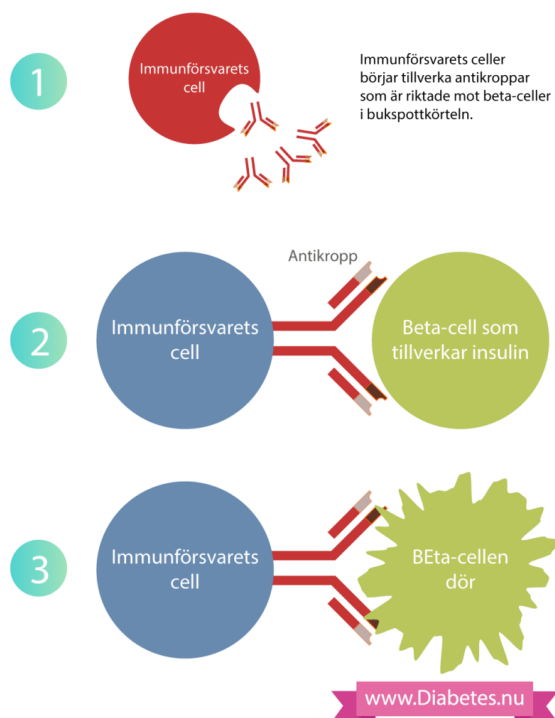
Nutidens mejeriprodukter, särskilt de som kommer från komjölk, är en av de viktigaste och vanligaste näringskomponenterna vi konsumerar dagligen och deras konsumtion fortsätter att öka över hela världen. Men med den ökande konsumtionen av mejeriprodukter kan man förknippad alltmer fall som relaterar till gastrointestinala störningar och immun-/inflammationsrelaterade störningar. Effekter som mejeriprodukter har på människor kan man relatera till en grupp av peptider som finns i mjölk som kommer från proteolysen av β -kasein, särskilt β -kasomorfin-7 (BCM-7) (Liao, Du, Meng, Pang & Huang, 2013).

Med dagens teknologi har man hittat omfattande bevis som relaterar konsumtionen av BCM med olika negativa biologiska reaktioner som diabetes typ 1, hjärtsjukdomar och neurologiska störningar, såsom autism och schizofreni samt plötslig spädbarnsdöd (Haq m.fl., 2014).

8.1 Typ 1-diabetes

Typ 1-diabetes, en av de vanligaste kroniska sjukdomarna bland barn, kännetecknas av selektiv förlust av insulinproducerande β -celler i bukspottkörteln hos genetiskt känsliga individer och betyder att individen inte kan äta en vanlig kost utan att manuellt injektera sig med insulin (Chia, McRae, Kukuljan, Woodford, Elliott, Swinburn & Dwyer, 2017). Det beror på att de insulinproducerande öcellerna i bukspottkörteln är utslagna och reagerar inte när de borde utsöndra insulin och i vilka mängder. Tidiga symtom för diabetes är ökade urinvängder, törst, avmagring och trötthet. I Finland har ca 50 000 människor typ 1-diabetes och typ 1-diabetes drabbar oftast människor under 40 års åldern (Rawshani, 2019).

Studier har visat att förekomsten av typ 1-diabetes har ökat globalt. Det är allmänt accepterat att patofysiologin för typ 1-diabetes påverkas av miljöfaktorer hos personer med specifika humana leukocytantigenhaplotyper (HLA-antigen) (Chia m.fl., 2017). HLA är en molekyl som finns på cellytan hos alla celler med cellkärna i människokroppen och presenterar där antigen för T-celler (Viatte, 2022). Ett komplext samspel mellan diettriggers, tillåtande tarmfaktorer och potentiellt andra påverkande faktorer underbygger sjukdomsprogression. Den dramatiska ökningen kan bero på förändringar i miljön och omgivningen som barn växer upp i. Den öppna tillgång journalen *Nutrition & Diabetes* har samlat heltäckande bevis på att A1 β -kasein komjölkprotein är en primär orsak till typ 1-diabetes hos individer med genetiska riskfaktorer. Genetiska och miljömässiga faktorer är också en stor orsak som kan påskynda utvecklingen till typ 1-diabetes (Chia m.fl., 2017).



Figur 9. Insulinfunktion på en typ 1-diabetiker (Rawshani, 2019)

Olika miljöfaktorer har varit inblandade och inkluderar pre- och postnatal exponering men studien hävdar att komjolk A1 β -kaseinprotein är en viktig miljötrigger som kan förklara en betydande ökning av typ 1-diabetes. Tilläggande kan man se på andra diettriggers, så som gluten/prolaminer och animaliskt insulin (skiljer sig från människor insulin med 3 aminosyror) i komjölkbaserad modersmjölksersättning. Vissa studier har också visat en sämre insulinautoantikroppsbildningen hos spädbarn som utfodrats med en konventionell komjölkbaserad modersmjölksersättning före 3. månaders ålder. Förändringar i modern lagringsteknik och livsmedelsbearbetning kan också påverka, till exempel värmebehandling av livsmedel i närvaro av sockerarter (laktos, glukos, fruktos) eller askorbinsyra, som kan producera glykerade produkter (biokemisk process där glykos binds till proteiner), har diabetogena effekter i möss försök. Dessutom har hämning av avancerade glykeringsprodukt receptorer visat sig hämma autoimmun diabetes hos möss (Chia m.fl., 2017).

β -cellsautoimmunitet uppstår tidigt i livet och vid tidig matning av β -kasein kan i vissa fall öka risken för typ 1-diabetes. Genom åter uppkommande fall och prospektiva kohortstudier kan forskarna länka konsumtionen av β -kasein och typ 1-diabetes med varandra. Detta kan vara en surrogatmarkör för kort eller ingen amning, och ett omvänt samband mellan amning och incidensen av typ 1-diabetes har rapporterats. Om spädbarnen blev introducerade till komjolkprotein tillsammans med amningen, visade studien att spädbarn som hade fått komjolk före 2 månaders ålder hade starkare påverkande miljöfaktorer för typ 1-diabetes jämfört med 4 månader eller äldre. En rikstäckande finsk kontrollstudie med 690 barn med typ 1-diabetes (<15 år gamla) fördubblades risken för typ 1-diabetes genom införandet av animaliska mejeriproteiner före 2 månaders ålder. Introduktionen av mejeriprodukter till barn under 2 månader visade sig vara en viktig riskfaktor för möjliga typ 1-diabetesfall (Chia m.fl., 2017).

Tidig exponering för komplexa dietproteiner kan öka typ 1-diabetes-associerade β -cellsautoimmunitetssvar hos genetiskt utsatta barn, och matningen av hydrolyserad komjolkproteinformel (som inte innehåller intakta proteiner) kan ge bättre resultat jämfört med utfodring med intakt komjolkproteinformel. En studie på finska riskbarn fastställde att avvänjning av spädbarn till en extensivt hydrolyserat kaseinmjölksproteinersättning jämfört med ett 80 % intakt komjolkprotein och 20 % hydrolyserat kaseinmjölksprotein minskade andelen barn som var positiva för två eller flera autoantikroppar. En pilotstudie visade att spädbarn som avvänjes till en hydrolyserade proteinersättningen upplevde en 50 % minskning av β -cellsautoimmunitet (Chia m.fl., 2017).

Många studier som länkar typ 1-diabetes med konsumtion av komjölk har gett motstridiga resultat och forskningen är helt enkelt inte helt färdig. Vissa studier har inte funnit ett samband mellan tidig exponering för komjölk och typ 1-diabetes medan vissa andra har det. Detta kan delvis förklaras av interaktionen mellan tidig exponering för komjölkbaserad modersmjölksersättning och andra miljöpåverkande faktorer som forskarna inte har tagit i beaktande. Enteral virusinfektion är ofta involverad i typ 1-diabetesfall, men det kan vara kombinationen av enteral virusinfektion och tidig exponering för komjölk som är viktig för att bestämma progression till typ 1-diabetes-associerad autoimmunitet (Chia m.fl., 2017).

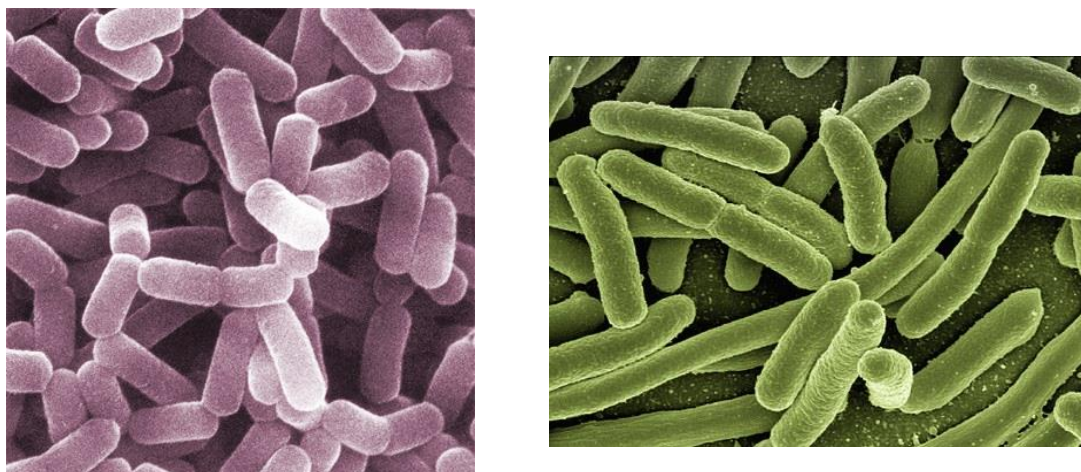
8.2 Hjärt- och kärlsjukdomar

Kardiovaskulära sjukdomar har associerats med ohälsosam kost rik på mättade fettsyror, transfetter (industriellt hydrerat fett), salt och bristfällig konsumtion av grönsaker och frukt (Vargas-Bello-Pérez m.fl., 2019). Genetiska faktorer, näringens fetthalt och -kvalitet, hög ålder, hög kolesterolhalt i blodet samt rökning och förhöjt blodtryck är alla riskfaktorer för hjärt- och kärlsjukdomar (Institutet för hälsa och välfärd, 2020).

Likaså som typ 1-diabetesstudierna har resultaten varit tvåsidiga. En hypotes som forskarna har är att β -kaseinet i A1- mjölk orsakar åderförkalkning och ökar risken för hjärt-och kärlsjukdomar. Hypotesen stöds av en studie som genomfördes för att studera sambanden mellan intag av A1- β -kasein och mjölkprotein med kranskärlsjukdomar som uppstår i form av åderförfettning. Studien höll på i 20 år och följde personer i 20 länder och resultaten visade att det var ett starkt samband mellan A1- mjölkkonsumtion och kranskärlsjukdomar. Även en interventionsstudie på kaniner visade att de som fick fettrik kost med β -kasein A1 visade sämre kardiovaskulär status med högre grad av förfettning av aortan och högre nivåer av plasmakolesterol än de kaniner som fick en sammansatt kost med A2- β -kasein i stället. Studien har sina brister och forskaren säger att studien möjliggjorde ett resultat som inte speglar den verkliga mekanismen av åderförfettning för att kaninerna har en högre känslighet för kolesterol än människor vilket ger en felaktig bild. (Bergman, 2017).

Den positivt inriktade studierna har visat hur konsumtion av helfeta mejeriprodukter, inklusive mjölk, ost och yoghurt, kan vara omvänt korrelerad till CVD-incidensen. Studierna visade också att bioaktiva peptider som finns i dessa livsmedel kan bidra till att minska CVD-incidensen. Specifikt kan många bioaktiva mjölkpeptider minska artärtrycket genom att hämma angiotensin-konverterande enzym (ACE), det enzym som spelar en central roll i regleringen av blodtrycket. Således anses hämning av detta enzym vara en av strategierna

för behandling av hypertoni (högt blodtryck). Baserat på deras antihypertensiva egenskaper har bioaktiva peptider från mjölk fått uppmärksamhet vid formuleringen av nya livsmedelsprodukter. En studie påvisar hur tillsatsen av *Lactobacillus acidophilus* till oststartkultur ökar produktionen av κ -kasein, α 1-kasein, α 2-kasein och β -kasein. Alla dessa bioaktiva peptider tros bidra till att minska artärtrycket genom att hämma ACE. Det har också nyligen rapporterades en ny bioaktiv peptid härledd från animaliskt kasein kan också hämma ACE och därigenom minska blodtrycket hos försöksråttor. Andra studier har också visat att isoleucin-prolin-prolin (IPP) och valin-prolin-prolin (VPP) visade sig sänka blodtrycket hos människor och tack vare den studien har man börjat använda *Lactobacillus helveticus* för att producera fermenterad mjölk rik på IPP- och VPP-sekvenser (Vargas-Bello-Pérez m.fl., 2019).



Figur 10. *Lactobacillus helveticus* (vänster) och *Lactobacillus acidophilus* (höger) (LLS, 2022 & Tannis, 2021)

8.3 Autism och schizofreni

Autism eller autismspektrumstörning (ASD), hänvisar till ett brett spektrum av tillstånd som kännetecknas av utmaningar med repetitiva beteenden, sociala färdigheter, tal och icke-verbal kommunikation. Folk med autistiska tendenser ser världen annorlunda än andra människor och behöver ofta stöd eller vägledning största delarna av deras liv (Autismspeaks, u.å). Schizofreni är en allvarlig psykisk störning där människor tolkar verkligheten onormalt eller inte rätt. Schizofreni kan resultera i någon kombination av hallucinationer, vanföreställningar och extremt stört tänkande och beteende som försämrar den dagliga funktionen och kan vara invalidiserande. De individerna med schizofreni behöver livslång behandling och tidig behandling kan hjälpa till att få symtomen och impulserna under

kontroll innan allvarliga komplikationer utvecklas och kan bidra till att förbättra det långsiktiga resultatet. (Mayoclinic, u.å).

Ett försök på totalt 270 mänskliga patienter var deltagande endera med schizofreni eller autism tendenser i dessa studier. I studien deltog 83 schizofrena män, 37 schizofrena kvinnor, 128 pojkar med autism och 22 autistiska flickor. Deltagarna blev serverade en gluten-kasein fri diet som hade sammanställts av recept från böckerna *The milk free kitchen* av Kidder (1988) och *The Gluten-Free Gourmet* av Hagman (1990). Dieter innan studien började var väldigt märkliga för de var oftast skräddarsydda till patientens preferens. De flesta hade någon sort av mjölkprodukt eller produkt som innehöll gluten i sin diet och när försöket började visade vissa av patienterna en sorts opiumabstinens. Resultatet från försöket påvisade att efter ett år av en gluten-kasein fri diet var mängden peptider i urinprov väldigt låga i jämförelse med förbehandlings provet, speciellt kasomorfin, gliadorphin (opioidpeptid) och IAG topparna är färre. Indolyl-3-akryloylglycin (IAG) tros vara en produkt av nedbrytningen av tryptofan i tarmen. Höga koncentrationer av föreningen har hittats i många olika neurologiska störningar. Föreningen ökar också tarmgenomsläpplighet. (Cade, Privette, Fregly, Rowland, Sun, Zele, Wagemaker & Edelstein, 1999).

Personer med schizofreni och autism har påvisats ha högre koncentrationer av BCM-7 i både blod och urin och kan bero på ett underskott eller defekt av hydrolytiska enzymer. Läckande tarm sammankopplat med att neuroaktiva föreningar möjligen kan gå över blod-hjärnbarriären har diskuterats i samband med autism och har fått stöd av studier där dieter som utesluter kasein och gluten i behandling av autism har visat sig positivt för många individer. Studien av Cade visade att en gluten- och kaseinfri kost gav en förbättring inom tre månader hos 81 % av de autistiska barn som deltog. Då när patienterna slutade äta gluten och kasein sjönk drastiskt peptiderna som BCM-7 och gliadamorfin i urinen som indikerar att en kost ändring kan hjälpa i behandlingen av autism (Bergman, 2017). Tyvärr så finns det inte tillräckligt med pålitliga källor och försök som bestämmer exakt vad som händer med mjölkproteinets peptider i autism- eller schizofrenidrabbade individer. Studie har blivit ifrågasatts av andra forskare som motstrider påstående att personer med autism har högre halter opioidpeptider i urinet och i blodet (Cade m.fl., 1999).

9 Diskussion och slutsatser

Finland är ett land som konsumerar en väldigt stor andel mjölk och mejeriprodukter. I Finland är mjölkkonsumtionen per person störst i hela världen, 361 kilo per år.

Mjolkproduktionen är en av de viktigaste näringsgrenarna på landsbygden, den håller landsbygden bebodd och levande (Naturresursinstitutet, u.å). De ger både arbetsmöjligheter för det inhemska folket och för utländsk arbetskraft. Det förser också Finland med en bättre själv försörjningsgrad och med rena inhemska produkter.

Mjolkallergi är den vanligaste matallergin bland finländska barn och den förekommer hos cirka 2–3 % av barn under tre år. De flesta matallergier försvinner vid skolåldern och barnets förmåga att tåla mjolkprotein förbättras vanligtvis då. Ett trick för att hjälpa barn att vänja sig vid mjolkprotein är att ge dem en speciell kaseinbaserad mjolk (Mehiläinen, u.å). En sjukdom som oftast blir ihopblandad med mjolkallergi (allergi för mjolkprotein) är laktosintolerans. Laktosintoleranta individer kan inte spjälka sockret i mjolken till ämnen som kroppen kan ta upp. Det leder till likadana symtom som mjolkallergi förorsakar: diarré, magbesvär, kräkningar, huvudvärk och annat. Därför kan sjukdomarna ofta bli förväxlade och därför att det viktigt att besöka läkare för att få en säkrare diagnos.

Naturresursinstitutet bedriver omfattande forskning inom olika delområden av mjolkproduktionen, till exempel foderproduktion, avel, utfodring, livsmedelsanvändning, skötsel, miljökonsekvenser, ekonomi och företagande (Luke, u.å). Forskning kring mjolkproteiner har hållit på i många decennier och flera faktabundna rapporter och resultat har framställts men att resultaten från studier är motstridiga tyder på att det är komplexa samband mellan mat och sjukdom och individerna som har deltagit i studien. De olika parametrarna har gjort det svårt att tolka orsak och verkan av studierna. Oftast är studier på människor och djur för små och genomförs under för kort tid vilket gör att resultaten blir felaktiga och slutsatser man drar blir fel. Dyr- och tidsdryga försök och utredningar ger inte de resultat som forskarna söker efter så forskning kring A1- och A2-mjolk går långsamt framåt och det kan troligtvis ta några decennier innan vi förstår oss fullt ut på uppbyggnaden och sammansättningen av β -kaseinet. Försök med människor och djur har också blivit hårt kritiserade och forskarna anklagas för att inte ta hänsyn till den etiska aspekten. (Bergman, 2017).

Konsumtion av A1- β -kasein och uppkomsten av hjärt- och kärlsjukdomar har inte kunnat påvisas på grund av att de interventionsstudier som utförts har varit för begränsade ifråga om antalet deltagare och tidsperiod har helt enkelt inte varit tillräckligt lång för att ge ett heltäckande resultat. Tidigare ansåg man generellt att kaseinpeptider har en antihypertensiv effekt och minskar blodtrycket. Den forskning som tidigare har visat en koppling med BCM-7 och autism eller schizofreni är inte heller helt pålitlig. Resultatet från försöken var

flummiga och man kunde enbart klargöra att patienter med autistiska eller schizofrena tendenser hade en större koncentration av BCM-7 i sin urin och blod men inga bevis fanns på negativa eller hämmande effekter av koncentrationen. (Bergman, 2017).

Enkätundersökningar och massundersökningar har visat att människor som är känsliga för mjölk mår mycket bättre av att byta sin diet till mjölkfri eller integrera mjölkfria produkter, såsom till exempel växtbaserade drycker. Det är trendigt just nu att dricka växtbaserade mjölksubstitut för deras många hälsogivande effekter. Avigsidan med de växtbaserade mjölksubstitut är att de oftast inte är inhemska (själva produkten eller produktionen) vilket i sin del minskar konsumtionen av animalisk mjölk som i sin tur leder till att mjölkkvoter och restriktioner åläggs på producenten. Potentialen för användningen av de bioaktiva peptiderna vi hittar i mjölken är stor och de kan både användas i hälsokost och i mervärdesmat inom motions- och styrketräningssektorn. Vassleprodukter och mjölkproteinprodukter är redan ett vanligt "bulk" medel som man oftast konsumerar som pulver blandat med vatten för att snabbt bygga upp muskler och försnabba återhämtningen av kroppen. Företaget The a2 Milk Company, som har en bred linje med A2- mjölkprodukter, har försökt expandera och marknadsföra mjölken globalt för dess positiva hälsopåståenden, men man har hittills inte lyckats så bra och därför har A2- mjölken inte slagit igenom så stort. (Bergman, 2017).

Det går inte att ifrånsä fakta, A1- mjölk innehåller histidin som omvandlas till histamin som ger allergirelaterade symptom. Men enbart vissa individer reagerar så starkt på ämnet att de helt och hållet avstår från alla mjölkprodukter. Därför kan man inte ännu fastslå att A1- mjölk är farligt för konsumenterna. (Bergman, 2017).

Hittills gjorda studier och rapporter visar att det är svårt att konstatera om det finns hälsomässiga skillnader mellan A1- och A2- mjölk, men det vi vet är att genetiken spelar en stor roll i sammanhanget. Med fortsatt forskning kommer vi i framtiden kunna förstå oss bättre på maten vi äter och då förstå bättre varför våra kroppar reagerar på ett visst sätt.

10 Källförteckning

Allergia.fi. (2020). *Maitoallergia ja laktoosi-intoleranssi*. Allergia-, Iho- ja Astmaliito ry. (Hämtat 27.2.2022)

<https://www.allergia.fi/allergia/ruoka-ja-juoma/allergiaa-aiheuttavia-ruoka-aineita/maitoallergia-ja-laktoosi-intoleranssi/#1ec21798>

Amaya-Farfan J, Pacheco M.T. (2003). *AMINO ACIDS, Properties and Occurrence*. Encyclopedia of Food Sciences and Nutrition (Hämtat 4.3.2022)

<https://www.sciencedirect.com/topics/pharmacology-toxicology-and-pharmaceutical-science/imino-acid>

Autism Speaks Inc. (u.å). *What is autism?* Autismspeaks.org (Hämtat 11.3.2022)

<https://www.autismspeaks.org/what-autism>

Bergman M. (2017). *Finns det hälsosamma skillnader mellan A1- och A2- mjölk?* Sveriges Lantbruksuniversitet (Hämtat 26.1.2022)

https://stud.epsilon.slu.se/12768/1/bergman_m_171019.pdf

Bijl E. (2014). *Natural variation in casein composition of milk*. Wageningen University (Hämtat 10.3.2022)

<https://edepot.wur.nl/302757>

Britannica. (2020). *Histamine*. Encyclopedia Britannica (Hämtat 23.2.2022)

<https://www.britannica.com/science/histamine>

Britannica. (2012), *Histidine*, Encyclopedia Britannica (Hämtat 22.2.2022)

<https://www.britannica.com/science/histidine>

Cade R, Privette M, Fregly M, Rowland N, Sun Z, Zele V, Wagemaker H, Edelstein C. (1999) *Autism and Schizophrenia: Intestinal Disorders*. University of Florida (Hämtat 24.2.2022)

<https://gmtmanila.com/wp-content/uploads/2018/12/autisim-and-sche.pdf>

Chia J.S.J, McRae J.L, Kukuljan S, Woodford K, Elliott R.B, Swinburn B, Dwyer K.M. (2017). *A1 beta-casein milk protein and other environmental pre-disposing factors for type 1 diabetes*. Nutrition & Diabetes. (Hämtat 14.3.2022)

<https://www.nature.com/articles/nutd201716>

Davood S, Shahbazi R, Esmaeili S, Sohrabvandi S, Mortazavian A, Jazayeri S, Taslimie A. (2016). *Health-Related Aspects of Milk Proteins*. US National Library of Medicine National Institutes of Health (Hämtat 10.3.2022)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5149046/>

Diabetesförbundet. (u.å). *Typ 1-diabetes*. Diabetes.fi (Hämtat 1.3.2022)

https://www.diabetes.fi/sv/diabetesforbundet_i_finland/om_diabetes/typ_1-diabetes

Farmers Weekly. (u.å) *Whatever happened to A2 milk?* (Hämtat 1.3.2022)

<https://www.fwi.co.uk/business/markets-and-trends/whatever-happened-to-a2-milk>

- Greenfield J. (1988). *The Origins of Milk and Wool Production in the Old World: A Zooarchaeological Perspective from the Central Balkans*. Current Anthropology. (Hämtat 28.3.2022)
https://www.researchgate.net/publication/240568110_The_Origins_of_Milk_and_Wool_Production_in_the_Old_World_A_Zooarchaeological_Perspective_from_the_Central_Balkans
- Gregersen E. (2021). *Hydrolysis*. Encyclopedia Britannica (Hämtat 31.3.2022)
<https://www.britannica.com/science/hydrolysis>
- Hamanaka N. (1999). *Polyketides and Other Secondary Metabolites Including Fatty Acids and Their Derivatives*. Comprehensive Natural Products Chemistry (Hämtat 31.3.2022)
<https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/slow-reacting-substance-of-anaphylaxis>
- Haq M, Kapila R , Shandilya U , Kapila S. (2014). *Impact of Milk Derived β -Casomorphins on Physiological Functions and Trends in Research: A Review*. International Journal of Food Properties (Hämtat 26.2.2022)
https://www.researchgate.net/publication/264385757_Impact_of_Milk_Derived_bCasomorphins_on_Physiological_Functions_and_Trends_in_Research_A_Review
- Heins B. (2019). *Breeding for A2 milk*. University of Minnesota. (Hämtat 4.3.2022)
<https://wcroc.cfans.umn.edu/research/dairy/a2-milk>
- Institut för hälsa och välfärd. (u.å). *Hjärt- och kärlsjukdomar*. Thl.fi (Hämtat 14.3.2022)
<https://thl.fi/sv/web/folksjukdomar/hjart-och-karlsjukdomar>
- Jarmolowska B, Kostyra E, Krauwczuk S, Kostyra H. (1999). *β -Casomorphin-7 isolated from Brie cheese*. Society of Chemical Industry. (Hämtat 3.5.2022)
[https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/\(SICI\)1097-0010\(199910\)79:13%3C1788::AID-JSFA436%3E3.0.CO;2-T](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/(SICI)1097-0010(199910)79:13%3C1788::AID-JSFA436%3E3.0.CO;2-T)
- Karolinska Institutet (u.å). *Superoxide Dismutase*. (Hämtat 11.3.2022)
<https://mesh.kib.ki.se/term/D013482/superoxide-dismutase>
- Kohlmeier M. (2003). *Histidine*. Nutrient Metabolism (Hämtat 1.3.2022)
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780124177628500648>
- Lammi M. (2006). *Vita blodkroppar, leukosyytit, leukocytes*. Solunetti (Hämtat 31.3.2022)
solunetti.fi/se/histologia/leukosyytit/
- Lavigne B. (1997). *A brief history of milk*. Homestead.org (Hämtat 3.3.2022)
<https://www.homestead.org/homesteading-history/a-brief-history-of-milk/>
- Livsmedelsverket (2021) *Histamin-överkänslighet*. Livsmedelsverket.se (Hämtat 26.2.2022)
<https://www.livsmedelsverket.se/matvanor-halsa--miljo/sjukdomar-allergier-och-halsa/allergi-och-overkanslighet/histamin>
- Liao S-M , Du Q-S , Meng J-Z , Pang Z-W , Huang R-B. (2013) *The multiple roles of histidine in protein interactions*. US National Library of Medicine National Institutes of Health (Hämtat 5.3.2022)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3599372/>

- Massella E, Piva S, Giacometti F, Liuzzo G, Zambrini A, Serraino A. (2017). *Evaluation of bovine beta casein polymorphism in two dairy farms located in northern Italy*. National Library of Medicine. (Hämtat 16.4.2022)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5641661/>
- Maslennikova N , Sazonova E , Timoshin S. (2008). *Effect of beta-casomorphin-7 on DNA synthesis in cell populations of newborn albino rats*. National Library of Medicine. (Hämtat 3.5.2022)
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19023971/>
- Mayo Clinic. (2022). *Milk allergy*. MayoClinic.org (Hämtat 3.3.2022)
<https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/milk-allergy/symptoms-causes/syc-20375101>
- Mayo Clinic. (u.å). *Schizophrenia*. MayoClinic.org (Hämtat 11.3.2022)
<https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/schizophrenia/symptoms-causes/syc-20354443>
- Mehiläinen. (u.å) *Maitoallergia jää harvoin päälle*. Mehiläinen.fi (Hämtat 15.3.2022)
<https://www.mehilainen.fi/maitoallergia-jaa-harvoin-paalle>
- Munks B. (u.å). *Proline: Structure & Overview*. Study.com (Hämtat 14.3.2022)
<https://study.com/academy/lesson/proline-structure-lesson-quiz.html>
- National Center for Biotechnology Information. (u.å). *PubChem Compound Summary for CID 6274, Histidine*. National Library of Science. (Hämtat 5.4.2022)
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Histidine>.
- Nationalencyklopedin (2022). *Glykering*. Nationalencyklopedin. (Hämtat 14.3.2022)
<https://www.ne.se/uppslagsverk/encyklopedi/l%C3%A5ng/glykering>
- Naturresursinstitutet. (u.å). *Mjölproduktion*. Luke.fi (Hämtat 15.3.2022)
<https://www.luke.fi/sv/om-naturresurser/jordbruk/mjolkproduktion/>
- Nguyen D, Johnson S, Busetti F, Solah V. (2015) *Formation and Degradation of Beta-casomorphins in Dairy Processing*. US National Library of Medicine National Institutes of Health (Hämtat 10.3.2022)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4487594/>
- Nordic Cattle Genetic Evaluation. (u.å) *NTM- Nordic Total Merit*. (Hämtat 6.4.2022)
<https://nordicebv.info/sv/ntm/>
- Pal S, Woodford K, Kukuljan S, Ho S. (2015). *Milk Intolerance, Beta-Casein and Lactose*. Nutrients. (Hämtat 5.4.2022)
https://www.researchgate.net/publication/282243664_Milk_Intolerance_Beta-Casein_and_Lactose
- Park Y, Nam M. (2015). *Bioactive Peptides in Milk and Dairy Products: A Review*. US National Library of Medicine National Institutes of Health (Hämtat 24.2.2022)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4726964/>
- Ramesha K P, Rao A, Basavaraju M, Rani A, Katakatalware M A, Jeyakumar S, Varalakshmi S. (2016). *Genetic variants of β -casein in cattle and buffalo breeding bulls in Karnataka state of India*. Indian journal of Biotechnology. (Hämtat 4.4.2022)
[http://nopr.niscair.res.in/bitstream/123456789/35553/1/IJBT%2015\(2\)%20178-181.pdf](http://nopr.niscair.res.in/bitstream/123456789/35553/1/IJBT%2015(2)%20178-181.pdf)

Raynes J.K, Day L, Augustin M.A, Carver J.A. (2015). *Structural differences between bovine A1 and A2 β -casein alter micelle self-assembly and influence molecular chaperone activity*. Journal of Dairy Science. (Hämtat 23.2.2022)

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022030215000557>

Rawshani A. (2019). *Vad orsakar diabetes typ 1 och typ 2?* Diabetes.nu (Hämtat 5.4.2022)

<https://diabetes.nu/del/vad-orsakar-diabetes-typ-1-och-typ-2/>

Sebastiani C, Arcangeli C, Ciullo M, Torricelli M, Cinti G, Fisichella S, Biagetti M. (2020). *Frequencies Evaluation of β -Casein Gene Polymorphisms in Dairy Cows Reared in Central Italy*. National Library of Medicine. (Hämtat 4.4.2022)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7070732/>

Scanlan M. (2020). *Understanding food allergies: Is mast cell disorder to blame?* A path to Natural Health. (Hämtat 5.4.2022)

<https://www.apathtonaturalhealth.com/blog/understanding-food-allergies-is-mast-cell-disorder-to-blame>

Schalin-Jäntti C. (2013). *Hypofystumörer*. Finlands Endokrinologförening r.f (Hämtat 11.3.2022)

<https://www.endo.fi/pa-svenska/hypofystumorer/>

Schanbacher F.L, Talhouk R.S, Murray F.A. (1997). *Biology and origin of bioactive peptides in milk*. Livestock Production Science (Hämtat 23.2.2022)

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0301622697000821>

Schieber A, Brückner A. (2000). *Characterization of oligo- and polypeptides isolated from yoghurt*. European Food Research and Technology.

<https://link.springer.com/article/10.1007/s002170050555>

Supplements Global LLC. (2022). *Lactobacillus helveticus*. Supplement Global LLC. (Hämtat 5.4.2022)

<https://www.supplementsglobal.com/product/lactobacillus-helveticus/>

Thompson A, Boland M, Singh H. (2009). *Milk proteins*. Milk Proteins, from expression from food. (Hämtat 11.3.2022)

<https://www.sciencedirect.com/book/9780123740397/milk-proteins#book-description>

Tannis A. (2021). *Lactobacillus acidophilus*. International Probiotic Association. (Hämtat 5.4.2022)

<https://internationalprobiotics.org/lactobacillus-acidophilus/>

Timonina I. (2021). *Amino Acid Proline*. Aalmy.com (Hämtat 4.3.2022)

<https://www.alamy.com/amino-acid-proline-chemical-molecular-formula-proline-amino-acid-vector-illustration-on-isolated-background-image415403700.html>

The a2 Milk Company. (u.å) *Find a2 milk*. A2milk.org (Hämtat 5.3.2022)

<https://www.a2milk.com/find>

Vargas-Bello-Pérez E , Márquez-Hernández R , Hernández-Castellano L. (2019). *Bioactive peptides from milk: animal determinants and their implications in human health*. Cambridge University Press. (Hämtat 10.3.2022)

<https://www.cambridge.org/core/journals/journal-of-dairy-research/article/bioactive->

[peptides-from-milk-animal-determinants-and-their-implications-in-human-health/596D1EC00F27787D33242449EA91F8E2](https://doi.org/10.1016/j.jaut.2016.05.002)

Viatte S. (2022) *Human leukocyte antigens (HLA): A roadmap*. UptoDate.com (Hämtat 25.2.2022)

<https://www.uptodate.com/contents/human-leukocyte-antigens-hla-a-roadmap>

Voutilainen E, Moilanen L. (2008). *Prolaktinom*. Finlands Endokrinologförening r.f (Hämtat 11.3.2022)

<https://www.endo.fi/pa-svenska/prolaktinom/>

Zettergren A. (2014). *Antihistaminer*. Göteborgs Universitet. (Hämtat 5.4.2022)

<https://www.slideserve.com/neo/antihistaminer>